

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-515745

(P2001-515745A)

(43) 公表日 平成13年9月25日 (2001.9.25)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A 6 1 B 10/00		A 6 1 B 10/00	M 2 G 0 4 5
G 0 1 N 21/03		G 0 1 N 21/03	B 2 G 0 5 7
21/35		21/35	Z 2 G 0 5 9
33/497		33/497	A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 53 頁)

(21) 出願番号 特願2000-510373(P2000-510373)
(86) (22) 出願日 平成10年9月10日 (1998.9.10)
(85) 翻訳文提出日 平成12年3月13日 (2000.3.13)
(86) 国際出願番号 P C T / I L 9 8 / 0 0 4 4 5
(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 1 2 4 7 1
(87) 国際公開日 平成11年3月18日 (1999.3.18)
(31) 優先権主張番号 1 2 1 7 5 1
(32) 優先日 平成9年9月11日 (1997.9.11)
(33) 優先権主張国 イスラエル (I L)
(31) 優先権主張番号 1 2 1 7 9 3
(32) 優先日 平成9年9月17日 (1997.9.17)
(33) 優先権主張国 イスラエル (I L)

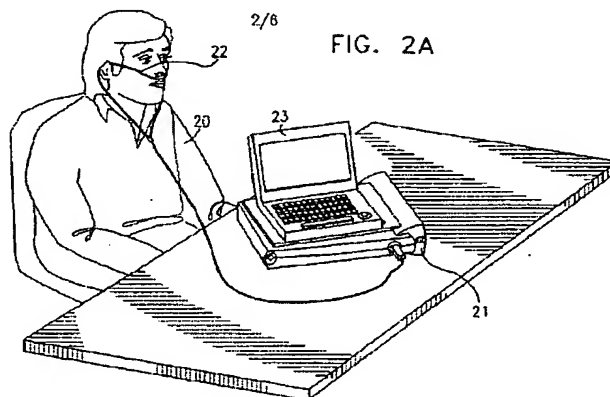
(71) 出願人 オリディオン・メディカル・リミテッド
イスラエル97774エルサレム、ハマーベ・
ストリート7番
(72) 発明者 ダニエル・カッツマン
イスラエル99780クファー・ビン・ヌン、
ファーム16番
(72) 発明者 エフレイム・カールバッハ
イスラエル43307ラーナナ、ハー・シナ
イ・ストリート33番
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プレス検査分析装置

(57) 【要約】

このプレス検査分析装置は、患者が同位体ラベル物質を服用した後に患者の体内で形成される同位体ラベル生成物に関連して、患者が吐出した息を分析して、同位体ラベル生成物の存在の有無により、臨床状態に関する示唆を与える。この分析装置は、患者の多数の息の継続的な収集および分析を可能とする、極めて高感度の赤外線分光測光器を有しており、患者がこの分析装置に接続されている間に、例えば数分のオーダの短い時間で、明確な結果をリアルタイムで出力することができる。このプレス検査分析装置は、十分小型であるため、開業医のオフィスに容易に設置することができる。このプレス検査分析装置は、患者が服用する同位体ラベル物質と患者の息から検出されるガスを利用して、数多くの診断用プレス検査で用いることができる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 患者が同位体ラベル物質を服用した後に患者の体内で形成される同位体ラベル生成物に関連して、患者の少なくとも第1の吐出息から収集された第1のサンプルに対する第1の分析と、患者の少なくとも第2の吐出息から収集された第2のサンプルに対する第1の分析と、を実施することにより、患者の吐出息を分析するブレス検査分析装置であって、

少なくとも第2サンプルは、患者が同位体ラベルを服用した後に吐出された息から収集されたもので、

第1サンプルを収集してから第2サンプルを収集するまでの時間よりも短い時間が、第2サンプルを収集してから経過するまでの間に、臨床状態に関する示唆を与えることを特徴とするブレス検査分析装置。

【請求項2】 ブレス分析チャンバと、

患者からブレス分析チャンバまで吐出ガスを搬送するブレス導入管と、

患者の第1の吐出息から吐出されたガスを分析する第1の分析と患者の第2の吐出息から吐出されたガスを分析する第2の分析とを実施して、ブレス分析チャンバ内のガスを分析するガス分析部と、を備え、

少なくとも第2吐出息は、患者が同位体ラベル物質を服用した後に吐出された息であることを特徴とする請求項1の分析装置。

【請求項3】 ブレス収集チャンバと、

ブレス分析チャンバと、

患者からブレス収集チャンバまで吐出ガスを搬送するブレス導入管と、

ブレス収集チャンバからブレス分析チャンバまでサンプルガスを搬送するガス導管と、

第1サンプルを分析する第1の分析と第2サンプルを分析する第2の分析とを実施して、ブレス分析チャンバ内のサンプルガスを分析するガス分析部と、を備え、

少なくとも第2サンプルは、患者が同位体ラベル物質を服用した後に吐出された息から収集されたことを特徴とする請求項1の分析装置。

【請求項4】 第1サンプルは患者が同位体ラベル物質を服用する前に収集

され、第2サンプルは患者が同位体ラベル物質を服用した後に収集されたことを特徴とする請求項1ないし3のいずれかの分析装置。

【請求項5】 患者の吐出息の第1および第2サンプルは、ともに、患者が同位体ラベル物質を服用した後に収集されたことを特徴とする請求項1ないし3のいずれかの分析装置。

【請求項6】 患者が同位体ラベル物質を服用した後に患者の体内で形成される同位体ラベル生成物に関連して、患者の息を分析するブレス検査分析装置であって、

患者の息の少なくとも2つの連続するサンプルを分析することにより、患者の体内の臨床状態に関する示唆を与え、

患者の息の少なくとも2つの連続するサンプルは、少なくとも1つの先行サンプルが分析された後に、吐出された少なくとも1つの後行サンプルを含むことを特徴とするブレス検査分析装置。

【請求項7】 ブレス分析チャンバと、

患者からブレス分析チャンバまで吐出ガスを搬送するブレス導入管と、

患者の息の少なくとも2つの連続するサンプルを分析して、ブレス分析チャンバ内のガスを分析するガス分析部と、を備え、

患者の息の少なくとも2つの連続するサンプルは、少なくとも1つの先行サンプルが分析された後に、吐出された少なくとも1つの後行サンプルを含むことを特徴とする請求項6のブレス検査分析装置。

【請求項8】 患者が服用した同位体ラベル物質からなる生成物が患者の息の中から検出される前後で、患者の息の中に生成物が検出される前に採取されたサンプルを分析する第1の分析と、患者の息の中に生成物が検出される後に採取されたサンプルを分析する第2の分析と、を実施することにより、患者の吐出息から収集された少なくとも1つずつのサンプルを分析するブレス検査分析装置であって、

第1サンプルを収集してから第2サンプルを収集するまでの時間よりも短い時間が、第2サンプルを収集してから経過するまでの間に、臨床状態に関する示唆を与えることを特徴とするブレス検査分析装置。

【請求項9】 プレス収集チャンバと、
プレス分析チャンバと、
患者からプレス収集チャンバまで吐出ガスを搬送するプレス導入管と、
プレス収集チャンバからプレス分析チャンバまでサンプルガスを搬送するガス導管と、

患者が服用する同位体ラベル物質からなる生成物を含む可能性のある患者の吐出ガスを受容する前に第1サンプルを分析する第1の分析を実施し、患者が服用する同位体ラベル物質からなる生成物を含む可能性のある患者の吐出ガスを受容した後に第2サンプルを分析する第2の分析を実施して、プレス分析チャンバ内のサンプルガスを分析するガス分析部と、を備えることを特徴とするプレス検査分析装置。

【請求項10】 プレス検査分析装置において、患者がこの分析装置に接続されている間に患者が服用する同位体ラベル物質からなる生成物に関連して、患者の少なくとも第1の吐出息のから収集された第1のサンプルと患者からの少なくとも第2の吐出息から収集された第2のサンプルとを分析することを特徴とするプレス検査分析装置。

【請求項11】 プレス検査分析装置において、患者が服用する同位体ラベル物質からなる生成物に関連して、患者の少なくとも第1の吐出息から収集された第1のサンプルと患者の少なくとも第2の吐出息収集された第2のサンプルとを分析し、患者がこの分析装置に接続されている間に、臨床状態に関する示唆を与えることを特徴とするプレス検査分析装置。

【請求項12】 第1サンプルを分析してから第2サンプルを分析するまで、患者と継続的に接続されることを特徴とする請求項10または11の分析装置。

【請求項13】 プレス収集チャンバと、
プレス分析チャンバと、
患者からプレス収集チャンバまで吐出ガスを搬送するプレス導入管と、
プレス収集チャンバからプレス分析チャンバまでサンプルガスを搬送するガス導管と、

患者がこの分析装置に接続されている間、ブレス分析チャンバ内のサンプルガスを分析するガス分析部と、を備えたことを特徴とする請求項10ないし12のいずれかの分析装置。

【請求項14】 ブレス収集チャンバと、
ブレス分析チャンバと、
患者からブレス収集チャンバまで吐出ガスを搬送するブレス導入管と、
ブレス収集チャンバからブレス分析チャンバまでサンプルガスを搬送するガス導管と、

患者がこの分析装置に接続されている間に、ブレス分析チャンバ内のサンプルガスを分析し、臨床状態に関する示唆を与えるガス分析部と、を備えたことを特徴とする請求項10ないし12のいずれかの分析装置。

【請求項15】 ブレス検査分析装置において、患者がこの分析装置に息を吹きかけている間に、患者が服用した同位体ラベル物質からなる生成物に関連して、患者の息を分析し、臨床状態に関する示唆を与えるガス分析部と、を備えたことを特徴とするブレス検査分析装置。

【請求項16】 ブレス収集チャンバと、
ブレス分析チャンバと、
患者からブレス収集チャンバまで吐出ガスを搬送するブレス導入管と、
ブレス収集チャンバからブレス分析チャンバまでサンプルガスを搬送するガス導管と、

患者がこの分析装置に息を吹きかけている間に、ブレス分析チャンバ内のサンプルガスを分析し、臨床状態に関する示唆を与えるガス分析部と、を備えたことを特徴とするブレス検査分析装置。

【請求項17】 患者は、処分可能な入力機器に接続されることを特徴とする請求項1ないし16の分析装置。

【請求項18】 患者から抽出したサンプルを分析し、サンプルの分析結果に基づいて決定された時点で自動的に患者からのサンプル分析を終了することを特徴とする医療サンプル分析装置。

【請求項19】 患者から抽出したサンプルを分析し、サンプルの分析結果

に基づいて決定された時点で自動的に患者からのサンプル抽出を終了することを特徴とする医療サンプル分析装置。

【請求項20】 患者が同位体ラベル物質を服用した後に患者の体内で形成される同位体ラベル生成物に関連して、患者の息のサンプルを分析し、サンプルの分析結果に基づいて決定された時点で自動的に患者からのサンプル分析を終了するプレス検査分析装置。

【請求項21】 患者が同位体ラベル物質を服用した後に患者の体内で形成される同位体ラベル生成物に関連して、患者の息のサンプルを分析し、サンプルの分析結果に基づいて決定された時点で自動的に患者からの息サンプルの収集を終了することを特徴とするプレス検査分析装置。

【請求項22】 患者から抽出されたサンプルを分析する医療サンプル分析装置であって、患者から採取されたサンプルを受容するためのサンプル入力ポートと、サンプルを分析するための分析部と、を備え、サンプルの分析結果に基づいて決定された時点で自動的にサンプル分析を終了することを特徴とする請求項18または19の医療サンプル分析装置。

【請求項23】 プレス収集チャンバと、
プレス分析チャンバと、
患者からプレス収集チャンバまで吐出ガスを搬送するプレス導入管と、
プレス収集チャンバからプレス分析チャンバまでサンプルガスを搬送するガス導管と、
プレス分析チャンバ内のサンプルガスを分析するガス分析部と、を備え、
サンプルの分析結果に基づいて決定された時点で自動的に患者からのサンプル分析を終了することを特徴とする請求項20または21の分析装置。

【請求項24】 プレス収集チャンバと、
プレス分析チャンバと、
患者からプレス収集チャンバまで吐出ガスを搬送するプレス導入管と、
プレス収集チャンバからプレス分析チャンバまでサンプルガスを搬送するガス導管と、
プレス分析チャンバ内のサンプルガスを分析するガス分析部と、を備え、

サンプルの分析結果に基づいて決定された時点で自動的に患者からのサンプル収集を終了することを特徴とする請求項20または21の分析装置。

【請求項25】 患者が同位体ラベル物質を服用した後に患者の体内で形成される同位体ラベル生成物に関連して、患者の少なくとも第1の吐出息から収集された第1のサンプルと患者の少なくとも第2の吐出息から収集された第2のサンプルとを分析するプレス検査方法であって、

患者の第1サンプルを分析するステップと、

その後、患者が上記物質を服用した後に吐出した少なくとも第2の吐出息から収集された第2サンプルを分析するステップと、

第1サンプルを収集してから第2サンプルを収集するまでの時間よりも短い時間が、第2サンプルを収集してから経過するまでの間に、臨床状態に関する示唆を与えるステップと、を有することを特徴とする方法。

【請求項26】 患者が服用した同位体ラベル物質からなる生成物に関連して、患者から吐出された息を分析するプレス検査方法であって、

患者の息の中に生成物が検出される前に吐出された息から収集された第1サンプルに対する第1の分析を実施するステップと、

患者の息の中に生成物が検出される後に吐出された息から収集された第2サンプルに対する第2の分析を実施するステップと、

第1サンプルを収集してから第2サンプルを収集するまでの時間よりも短い時間が、第2サンプルを収集してから経過するまでの間に、臨床状態に関する示唆を与えるステップと、を有することを特徴とする方法。

【請求項27】 プレス分析チャンバとプレス収集チャンバが一体化し、サンプルガスがプレス収集チャンバ内で分析されることを特徴とする請求項3、9、13、14、16、23、または24のプレス検査分析装置。

【請求項28】 患者が同位体ラベル物質を服用した後に患者の体内で形成される同位体ラベル生成物に関連して、患者の第1の吐出息に対する第1の分析と患者の第2の吐出息に対する第2の分析とを実施することにより、第1吐出息と第2吐出息とを分析するプレス検査分析装置であって、

少なくとも第2吐出息は、患者が同位体ラベルを服用した後に吐出されたもの

で、

第1吐出息を吐出してから第2吐出息を吐出するまでの時間よりも短い時間が、第2吐出息を吐出してから経過するまでに、臨床状態に関する示唆を与えることを特徴とするプレス検査分析装置。

【請求項29】 第1吐出息は、患者が同位体ラベルを服用した前に吐出されたもので、第2吐出息は、患者が同位体ラベルを服用した後に吐出されたものであることを特徴とする請求項28のプレス検査分析装置。

【請求項30】 第1吐出息および第2吐出息は、ともに、患者が同位体ラベルを服用した後に吐出されたものであることを特徴とする請求項28のプレス検査分析装置。

【請求項31】 患者が服用した同位体ラベル物質からなる生成物が患者の息の中から検出される前後で、患者の第1の吐出息に対する第1の分析と患者の第2の吐出息に対する第2の分析とを実施することにより、患者の吐出息を分析するプレス検査分析装置であって、

第1吐出息を吐出してから第2吐出息を吐出するまでの時間よりも短い時間が、第2吐出息を吐出してから経過するまでに、臨床状態に関する示唆を与えることを特徴とするプレス検査分析装置。

【請求項32】 プレス分析チャンバと、
患者からプレス分析チャンバまで吐出ガスを搬送するプレス導入管と、
プレス収集チャンバからプレス分析チャンバまでサンプルガスを搬送するガス導管と、

患者が服用する同位体ラベル物質からなる生成物を含む可能性のある患者の吐出ガスを受容する前に第1の分析を実施し、患者が服用する同位体ラベル物質からなる生成物を含む可能性のある患者の吐出ガスを受容した後に第2の分析を実施して、プレス分析チャンバ内のサンプルガスを分析するガス分析部と、を備えることを特徴とする請求項31の分析装置。

【請求項33】 プレス検査分析装置において、患者が同位体ラベル物質を服用した後に患者の体内で形成される同位体ラベル生成物に関連して、患者がこの分析装置に接続されている間に、患者の第1の吐出息と第2の吐出息を分析す

ることを特徴とするプレス検査分析装置。

【請求項34】 プレス検査分析装置において、患者が同位体ラベル物質を服用した後に患者の体内で形成される同位体ラベル生成物に関連して、患者がこの分析装置に接続されている間に、患者の第1の吐出息と第2の吐出息を分析し、臨床状態に関する示唆を与えることを特徴とするプレス検査分析装置。

【請求項35】 第1吐出息を検出してから第2吐出息を検出するまで、患者はこの分析装置に継続的に接続されることを特徴とする請求項33の分析装置。

【請求項36】 第1吐出息を検出してから第2吐出息を検出するまで、患者はこの分析装置に継続的に接続されることを特徴とする請求項33の分析装置。

【請求項37】 プレス分析チャンバと、
患者からプレス分析チャンバまで吐出ガスを搬送するプレス導入管と、
患者がこの分析装置に接続されている間、プレス分析チャンバ内のガスを分析するガス分析部と、を備えることを特徴とする請求項33の分析装置。

【請求項38】 プレス分析チャンバと、
患者からプレス分析チャンバまで吐出ガスを搬送するプレス導入管と、
患者がこの分析装置に接続されている間に、プレス分析チャンバ内のガスを分析し、臨床状態に関する示唆を与えるガス分析部と、を備えることを特徴とする請求項34の分析装置。

【請求項39】 プレス分析チャンバと、
患者からプレス分析チャンバまで吐出ガスを搬送するプレス導入管と、
患者がこの分析装置に息を吹きかけている間に、プレス分析チャンバ内のガスを分析し、臨床状態に関する示唆を与えるガス分析部と、を備えることを特徴とする請求項15の分析装置。

【請求項40】 プレス分析チャンバと、
患者からプレス分析チャンバまで吐出ガスを搬送するプレス導入管と、
プレス分析チャンバ内のガスを分析するガス分析部と、を備え、
サンプルの分析結果に基づいて決定された時点で自動的に患者からのサンプル

分析を終了することを特徴とする請求項20の分析装置。

【請求項41】 プレス分析チャンバと、
患者からプレス分析チャンバまで吐出ガスを搬送するプレス導入管と、
プレス分析チャンバ内のガスを分析するガス分析部と、を備え、
サンプルの分析結果に基づいて決定された時点で自動的に患者からの息サンプルの収集を終了することを特徴とする請求項21の分析装置。

【請求項42】 患者が同位体ラベル物質を服用した後に患者の体内で形成される同位体ラベル生成物に関連して、患者の第1の吐出息と第2の吐出息を分析するプレス検査分析方法であって、

患者の第1吐出息に対する第1の分析を実施するステップと、
その後、患者が上記物質を服用した後に吐出した少なくとも第2の吐出息に対する第2の分析を実施するステップと、

第1吐出息を吐出してから第2吐出息を吐出するまでの時間よりも短い時間が、第2吐出息を吐出してから経過するまでに、臨床状態に関する示唆を与えるステップと、を有することを特徴とする方法。

【請求項43】 患者が服用した同位体ラベル物質からなる生成物に関連して、患者の吐出息を分析するプレス検査分析方法であって、

患者の吐出息の中に生成物が検出される前に吐出された息に対する第1の分析を実施するステップと、

患者の吐出息の中に生成物が検出された後に吐出された息に対する第2の分析を実施するステップと、

第1サンプルを収集してから第2サンプルを収集するまでの時間よりも短い時間が、第2サンプルを収集してから経過するまでの間に、臨床状態に関する示唆を与えるステップと、を有することを特徴とする方法。

【請求項44】 ガス分析部がガス放電管を含むガス分析器からなることを特徴とする請求項2、3、7、9、13、14、16、23、24、32、および37ないし41のいずれかの分析装置。

【請求項45】 ガス分析部が不連続なスペクトルで発光する赤外線光源からなることを特徴とする請求項2、3、7、9、13、14、16、23、24

、32、および37ないし41のいずれかの分析装置。

【請求項46】 連続的なサンプルに対する分析結果を曲線に適合させ、曲線からの逸脱度を調べることにより、患者の臨床状態を決定することを特徴とする上記請求項のうちのいずれかの分析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、さまざまな疾患および感染に起因する副生的な胃の症状を検出するために、患者の息（プレス）を分析する装置に関する。

【0002】

(背景技術)

1950年代以来、胃腸器系に細菌性の微生物が存在していると、尿素を加水分解して二酸化炭素とアンモニアを形成するウレアーゼが高濃度で検出されることが知られている。被験者が同位体元素により識別される尿素（同位体ラベル尿素）を服用していると、これらのガスは、被験者の血流中に検出され、最後には呼吸中に検出されるようになる。このような初期の研究成果は、R.W.VonKorffらの論文（*Am.J.Physiol.*, 165巻（1951）の688-694頁）やH.L.KornbergとR.E.Daviesの論文（*Physiol. Rev.*, 35巻（1955）の169-177頁）に開示されている。

【0003】

このような初期の実験がなされた後、胃腸器系、代謝系、または臓器の不具合に付随して生じる相当多くの臨床状態を、単に息をテストするだけで検出できることが分かってきた。これらの呼吸テストは、検出すべき特定の細菌や酵素の活動により取り込まれ、または検査すべき代謝機能の結果として生じる同位体元素で識別されるサンプル（同位体ラベルサンプル）を、被験者に服用させ、副生ガスが形成されることに基づいている。これらの副生ガスは、血流中に吸収され、患者の息として吐出され、これを外部器械により検出する。

【0004】

初期のころの実験は放射性炭素-14を用いてなされていたが、現在では、自然界において約1.1%で存在する、安定的で非放射性的の同位体元素である炭素-13が用いられている。この同位体元素により識別される物質（同位体ラベル物質）は、ほとんどすべての ^{12}C 元素が ^{13}C 元素で置換される機能的化合物を含み、この化合物を検査で用いることができる。この機能的化合物の ^{13}C の含有率が99%以上のものが一般に利用される。この化合物は、胃腸によって吸収され

る時、胃腸器系を通過する時、体の臓器において代謝される時に、検査すべきある特定の健康状態において、酵素の働きによって分解される。こうして分解されたことによる副生物は、 $^{13}\text{CO}_2$ であって、これが血流中に吸収され、自然界に存在する CO_2 とともに、患者の息として吐出される。そして、通常、質量分析計または非分散赤外線分光計を用いて、この息サンプルを分析する。 $^{13}\text{CO}_2$ の増加量が測定されて、健康な被験者なら、自然界に約1.1%存在する炭素化合物を代謝することにより生じる、全体の CO_2 に対して1.1%である CO_2 とこの $^{13}\text{CO}_2$ の増加量が比較される。

【0005】

このようなブレス検査において、最も広く用いられている同位体置換元素は、 $^{13}\text{CO}_2$ であるが、窒素-15や酸素-18などの他の元素も用いられる。さらに、いくつかの処置方法においては、放射能を有するが、依然として炭素-14が用いられている。しかし、被験者が服用したり、検査場所において貯蔵、取り扱い、および廃棄する上で嚴重な注意が必要であるので、相当に大きな問題がある。

【0006】

ブレス検査を可能とする同位体ラベル物質を用いて、数多くの代謝系疾患、細菌感染、および臓器不全が、診断できるようになってきた。新しい用途が次々と提案されてきているが、現在、より広く知られた利用方法は以下のとおりである。

【0007】

(a) ^{13}C 同位体尿素を服用し、息に含まれる $^{13}\text{CO}_2$ の増加レベルを検出することにより、胃と十二指腸内にあるヘリコバクタピロリ菌を検出する。 ^{15}N 同位体ラベル尿素を用いて、窒素-15アンモニアである $^{15}\text{NH}_3$ を検出することも可能であるが、この方法は、現在のところ用いられていない。胃と十二指腸に関する潰瘍、潰瘍でない消化不良、および胃炎は、ヘリコバクタピロリ菌による感染に関連していることが分かってきた。

【0008】

(b) ^{13}C 同位体トリオレンまたは ^{13}C 同位体トリパルミチン、息に含まれる 13

CO₂の増加量レベルを検出することにより、脂漏症や限局性回腸炎などの脂肪の吸収不全を検出する。

【0009】

(c) (検査すべき特定の機能に応じて) アミノピリン、メタアクチン、カフェインのエステルの¹³C同位体を服用し、息に含まれる¹³CO₂の増加量レベルを検出することにより、(酵素P450の活性をモニタして) 肝機能、肝障害の程度、および肝機能の解毒活性を評価する。

【0010】

(d) ¹³C同位体オクタン酸を服用し、息に含まれる¹³CO₂の増加量レベルを検出することにより、肝臓のミトコンドリア活性を測定する。

【0011】

(e) ¹³C同位体ケトイソカプロン酸を服用し、息に含まれる¹³CO₂の増加量レベルを検出することにより、肝臓のミトコンドリア機能の実効性をチェックする。

【0012】

(f) ¹³C同位体ガラクトースを服用し、息に含まれる¹³CO₂の増加量レベルを検出することにより、機能的な肝臓の質量を計量する。

【0013】

(g) 固形物をぜん動(emptying)するぜん動速度を測定するためには¹³C同位体オクタン酸、液体物をぜん動(emptying)するぜん動速度を測定するためには酢酸ナトリウムを服用して、息に含まれる¹³CO₂の増加量レベルを検出することにより、胃のぜん動機能を検査する。

【0014】

(h) リパーゼ機能を検査するためには¹³C同位体オクタノール1, 3-ジステアリンなどの混合トリグリセリドの試薬、アミラーゼ機能を検査するためにはコーンスターチの¹³C同位体試薬を服用して、息に含まれる¹³CO₂の増加量レベルを検出することにより、膵臓の外分泌性不全を確認する。混合トリグリセリドの検査は、嚢胞性繊維症を確認する際に用いられる検査の1つである。中鎖脂肪酸トリセリグリドの消化および吸収を評価するために、同位体ラベル¹³Cのトリ

オクタノインが混合トリセリグリドの中で用いられる。

【0015】

(i) ^{13}C 同位体グリコール酸や ^{13}C 同位体キシロール酸を服用し、息に含まれる $^{13}\text{CO}_2$ の増加量レベルを検出することにより、小腸内の細菌の異常繁殖を検出する。

【0016】

(j) ^{13}C 同位体ラクトースや ^{13}C 同位体グルコースを服用し、息に含まれる $^{13}\text{CO}_2$ の増加速度を測定することにより、ラクトースやグルコースに対する耐性を検査する。

【0017】

これらの症状に対する従来の検査は、一般に、体を傷つけるような相当に過酷なものであったので、上述のような簡便なブレス検査に対して患者が不平を言うことはほとんどなくなった。従来の検査として、組織バイオプシによる組織切除を伴う、または伴わない胃カメラ検査、不具合が懸念される組織部位の生検、被疑細菌の抗体を検出するための血液検査、適当な薬品を服用した後の血液生化学検査、適当なガンマ線発生器によるガンマ線の被爆または注入後の組織機能に関するガンマ線画像検査、または直接X線画像かCTスキャン画像による放射性検査などがある。さらに、従来用いられていた検査には別の問題がある。それは、検査すべき組織機能または状態に関して、リアルタイムの情報が提供されないということである。細菌感染に関する血液検査などのいくつかの場合においては、これらの情報は、現在の治療には全く関係のない歴史的な結果に過ぎないものとなることがある。というのも、ある細菌に対する抗体は、細菌感染が完治した後、2年間しか体の中に残っていないからである。

【0018】

上述のブレス検査によれば、体が傷つけられることは全くなく、比較的にリアルタイムで実施されるので、従来の検査方法と比べてはるかに利点が大きく、最近において適当な同位体材料が多くの業者から商業的に入手しやすくなったことの証として、ブレス検査を利用する医療機関が多くなってきた。

【0019】

しかし、同位体元素を用いた検査に利点があるにもかかわらず、これを実施するための現在ある医療器械および手法は、その有効性を発揮し切れなくするような重大な問題点が数多くある。従来技術によるブレス検査の手法および器械を概観すると明らかなように、その主な問題点は、開業医のオフィスをたった1回訪ねた患者に対してすぐさま診断できるように、要求されるパラメータをすぐに測定して、十分迅速に対応できる技術はこれまで一切なかったことにある。

【0020】

提案された初期のブレス検査方法の1つは、同位体ラベル尿素を経口服用しておき、ヘリコバクタピロリ菌により感染すると必ずウレアーゼによる加水分解で生じる同位体元素で置換された二酸化炭素とアンモニアを患者の息から検出することにより、胃腸器系の上流部でヘリコバクタピロリ菌の存在を検出することである。この方法は、Marshallによる米国特許第4,830,010号に開示されている。この検査装置において、被験者が物質を服用して好適には10分ないし120分経過した後、被験者が風船を膨らませて、その風船から、Becton-Dickenson Inc.より市販されているVacutainer（登録商標）などの貯蔵運搬容器に移し替える。

【0021】

Marshallが提案する方法によれば、このサンプルを質量分析計または赤外線または核磁気共鳴分光測光計を用いて分析し、尿素が加水分解したことにより生じた同位体ラベルCO₂の存在を検出する。放射性炭素-14により尿素を識別するときは、吐出された息のサンプル内のベータ放射線の存在を確認するための、シンチレーション数に変換するシンチレーション手段を用いてバブリングすることにより、息を分析することができる。分析装置のコストと煩雑性から、Marshallが提案する好適な方法は、いずれも、患者から採取されたサンプルをその場において分析することを、開示するものではなかった。被験者は、サンプルを提供するまで少なくとも10分間待ち、その後、研究施設から結果が返送されるまで待つ必要があった。開業医のオフィスをたった1回訪問して検査結果を得るという文脈においては、この方法は、明らかに利用できるものではない。

【0022】

P.D.KleigおよびD.Y.Grahamによる「ヘリコバクタピロリ感染を検出するための ^{13}C 同位体尿素を用いたブレス検査による分析最低条件 (Am.J Gastroenterol .(1993) 88巻 1865-1869頁)」と題した最近の論文によると、この検査を実施する信頼性と最低基準に関する統計的研究がなされている。この呼吸分析によれば、同位体ガス比の質量分析計を用いて、同様に離れた場所で実施される。彼らの研究成果の中でも、尿素摂取後30分経過して息をサンプル抽出した場合、尿素摂取後20分経過して息をサンプル抽出した場合と比較して、偽陽性や偽陰性の結果が相当に少なくなる傾向があることを見出した。したがって、彼らは、サンプル採取までの30分間をプロトコル時間として提案している。また彼らは、「現在の臨床的研究および患者看護の環境において、同位体 CO_2 を測定する費用と所要時間が相当に必要であることが、 ^{13}C 同位体尿素を用いたブレス検査が商業的に普及する上で依然として大きな障害となっている。」と結論付けている。

【0023】

別の従来技術による尿素ブレス検査法において、Koletzkoとその協働者によれば、同位体選択可能な非分散型の赤外線分光測光計を用いて、吐出された息の分析について開示されている (KoletzkoらによるLancet 345: 961-2 (1995))。こうした精巧な器械を用いても、被験者は、息のサンプルを連続して採取するために、やはり15分間および30分間待つ必要があった。このように、サンプルを採取するまで患者を長く待たせたり、次のサンプルを採取するまでの間、患者を長く待たせたりすることは好ましくなく、患者の協力が得られなくなることもあり得る。

【0024】

さらに、上述の公知技術によれば、被験者から集めた(複数の)サンプルは、分析のために研究施設に搬送される。このため、医者が診断を下すのが遅くなり、患者は診断結果をもらうために再び医者を訪問する必要がある。この検査から意味のある診断が得られなかった場合、一連の検査を再度反復する必要がある。何度も医者を訪問しなければならないとすれば、さらに患者の協力が得られなくなるかもしれない。世界保健機構(WHO)によれば、ヘリコバクタピロリ菌は、胃がんのみならず、胃および十二指腸潰瘍の潜在的原因であるとされているの

で、患者が協力しなくなるようになると重大な問題を提起することになる。

【0025】

米国ノースカロライナ州シャルロッテビルにあるトリ・メット・スペシャリテーズから市販されている「パイテスト (Pytest)」は、現在提案されている最も迅速なブレス検査装置で、10ないし15分間で検査ができる。ただし、これは、放射性炭素-14を用いている (D.A.Peura他 (Am.J Gastro.(1996) 91巻 233-238頁))。被験者が吐出する息の中に $^{14}\text{CO}_2$ が存在するかどうか、直接ベータ線をカウントすることにより検出する。この検査法は、放射能物質を利用することに起因するすべての問題を有する。放射能物質の服用することで潜在的な危害を受けるだけでなく、検査場所をこのような物質を取り扱える大規模な検査センタに限定してしまうことにもなる。こうした検査は、通常の開業医のオフィスで実施することはできないので、患者は何度も繰り返しオフィスを訪問する必要がある。

【0026】

最近の別の公知技術によれば、 ^{13}C 尿素によるブレス検査装置が、「分光測定技術を用いた同位性元素ガスの検出方法およびその装置」と題した日本国、東京にある大塚製薬株式会社により出願されたPCT特許出願第WO97/14029号に教示されている。この装置において、吐出された息サンプルは、患者からサンプルバッグに、そして分光分析計に搬送される。この分光計は、そのコスト、複雑さ、および大きさに起因して、やむを得ず、医者のオフィスや患者の病床近くではなく、やはりサンプル収集中央研究施設に設置される。この発明者は、実際のところ、「こういったブレスサンプルの計測は、一般に、短期間で数多くのサンプルを処理する計測機構において、専門的に実施される」と述べている。この公知技術によれば、尿素を服用する前に1度、息をサンプル抽出し、10ないし15分間経過した後に再度サンプル抽出することを開示している。

【0027】

その他の公知技術によれば、サンプルガス中の $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の比率を測定するための、上述の吐出された息を検査するために必要なブレス分析装置のような高感度分析システムが開示されている。W.FabinskiおよびG.Bernhardtに付与

された米国特許第5, 077, 469号においては、2つのレファレンス経路を有する非分散型赤外線ガス検出装置が開示されている。欧州特許出願第0584897号で開示された装置をさらに改良したものを用いて、同一のプレスサンプルからのガスで充填された2つの赤外線セルに対して赤外線吸収測定を実施することにより、吐出された息の2つの同位体 CO_2 の濃度を比較することができる。

【0028】

P.S.Lee、R.F.Majkowski、およびD.L.Partinに付与された米国特許第4, 684, 805号および再審査米国特許第33, 493号によれば、プレス検査の2つの同位体 CO_2 モジュール間を識別するための赤外線分光計が開示されている。彼らの分光計では、放射光源としてリードサルト (lead salt) レーザダイオードを用いて設計されている。このようなレーザダイオードは、赤外線スペクトルの $4\mu\text{m}$ から $5\mu\text{m}$ の波長領域において輝線を有し、 CO_2 吸収ラインが特定される。その結果、このようなレーザダイオードに温度安定性がなく、液体窒素温度下で動作させる必要があるにもかかわらず、このレーザダイオードを用いて、プレス検査分析で要求される高い選択性および検出性を実現することができる。

【0029】

D.E.Cooper、C.B.Carlsle、およびH.Ririsに付与された米国特許第5, 317, 156号によれば、 $1.6\mu\text{m}$ の赤外線領域において $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の微弱な吸収ラインの間を識別するFMS (周波数変調分光測光計: Frequency Modulation Spectroscopy) のレーザ吸収分光測光計が開示されている。このとき、極めて安定したレーザダイオードを用いることができる。この領域において CO_2 ラインは極めて微弱であるが、光源として用いられるGaAsレーザダイオードはこの周波数領域において安定しており、TTFMS (2階調周波数変調分光測光計: Two-Tone Frequency Modulation Spectroscopy) 技術は精巧なものであるので、これらの発明者は、2つの同位体 CO_2 の間を十分に識別することができる。その結果、プレス検査分析において、この分光測光計を用いることができる。

【0030】

D.E.Murnickに付与された米国特許第5, 394, 236号によれば、レーザ励起型分光測光計により、オプトガルヴァーニ効果を用いて異なる波長の光を識別する。

【0031】

上述の分析システムは、高い感度と十分な量の違いを与える必要があるので、本質的に複雑なものとなる。これにより、製造コストは高く、一般にその嵩は大きくなる。したがって、大量のサンプルを処理する大規模な装置として商業的用途にのみ適するように開発されてきた。

【0032】

市販されている同位体元素により識別される物質を用いて、ブレス検査を実施し、上述したさまざまな胃腸器系の状態を調査する商業的な会社が数多くある。

【0033】

米国ニュージャージー州モーリス・プレインズにあるAlimenterics Companyは、LARATMシステムで用いられる、胃腸器系にヘリコバクタピロリ菌があるかどうかを検出するためのピロリチェック¹³C尿素検査キットを市販している。この会社は、上述以外の他のブレス検査で用いられる病院用キットを開発してきた。息は、独創的に設計された息収集装置に収集され、このサンプルはLARATMシステムに搬送される。このシステムは、レーザ支援比率分析装置 (Laser Assisted Ratio Analyzer) を略したものであるが、精巧な赤外線分光測光計であって、患者の吐出した息に含まれる¹³CO₂の量の微小な変化率を検出するために必要な感度を有するように設計されている。LARATMシステムは複雑であるので、300kg以上もある巨大な装置であり、非常に高価である。そのため、このシステムは、極めて大きい機関および中央研究施設においてのみ利用することができ、相当数の検査を実施することにより採算を取るようになっている。

【0034】

米国テネシー州ナッシュビルにある、Meretek Diagnostics Incorporatedは、¹³C尿素検査による診断システムを開発し、英国チェシアにあるEuropa Scientific Limitedにより製造された自動化¹³Cブレス分析装置 (ABCA: Automate

d Breath ^{13}C Analyzer) と呼ばれる同位体比率の質量分析計を用いて、プレスサンプルを検査している。このシステムもまた、嵩が大きく、コストが高価で、精巧なものであるなので、通常、収集場所から離れた場所に設置される。

【0035】

独国ボルプスヴェーデにある Wagner Analysen Technik GmbHは、赤外線同位体分析装置 (IRIS : Infra-Red Isotope Analyzer) と呼ばれる非分散型の赤外線分光測光計に基づいたシステムであって、これは、上述の欧州特許出願第584897号に基づいている。主要な利用の形態は、プレスサンプルを収集場所から分析装置までサンプルバッグに詰めて搬送することであるが、このシステムは、製造者の販売カタログによると、サンプルポートが付いていて、これにより、呼吸マスク、保育器、呼吸装置から直接に接続できると記載されている。しかしながら、そのような接続チューブの付属品に関する詳細について、分析装置に付随する技術マニュアルの中で全く説明されていないし、この付属品を用いて接続状態 (オンライン状態) で分析できる動作可能なシステムのソフトウェアに関して、製造業者はプログラムを一切供給していない。この分析装置は、 $510 \times 500 \times 280$ mmの大きさを有し、12 kilogramsの重さがあり、加えて制御するためにPCを必要とする。これまで説明してきた装置よりも、小型で安価であるが、本当の意味で携帯可能な装置としては、まだあまりにも大きく重い。さらに、その報告された価格は数万米国ドルであって、上述の市販された2つのシステムに比べて相当に安価にはなっているが、使用頻度の少ない場合や開業医が利用する場合は、やはり不適當な値段である。

【0036】

上述の公知技術すべてに開示された好適な処理において、患者は、活性化したサンプルが収集されるまで、通常、20ないし30分間待つ必要がある。その理由は、主に、バックグラウンドサンプルに対してたった1つのサンプルが抽出されるからである。この時間は、全体に対する同位体元素により識別されるガスのレベルが比較的高い値、つまり限界値に近い値に達するために必要な時間である。こうして、この分析装置は、十分高い確信度でガスを分析することができる。しかし、1つポイントを用いて決定すると検査の正確性が低くなり、曖昧な結果

を助長する可能性がある。

【0037】

我々が最大限知る限りにおいて、十分に小さく、信頼性の高い結果を迅速に得られ、生産コストが低く、携帯可能で、高感度なプレス検査分析装置であって、開業医のオフィスや別の看護場所でリアルタイムに検査が実施できるようなプレス検査分析装置は、これまでの公知技術には全く見当たらない。

【0038】

本発明は、以下の詳細な説明と図面を参照すると、より十分に理解することができる。

【0039】

(発明の要約)

本発明は、従来のプレス検査分析装置が有していた欠陥や問題を克服する改善されたプレス検査分析装置を提供することをその目的とする。この分析装置は、現場において、分オーダの時間で、高精度な測定結果を提供し、しかも安価で、かさばらず、軽く、携帯可能な装置である。本発明のプレス分析装置は、検査開始時点から患者の息を数多く、連続的に収集し、分析し、リアルタイムで処理するので、例えば数分のオーダのような短時間で明確な結果を得ることができる。

【0040】

このプレス検査分析装置は、胃腸器系の疾患、代謝障害、または臓器不全といったさまざまな障害を検出するために適したものであり、サンプルを遠く離れた特別の検査センタや中央研究施設に送る必要がないので、リアルタイムで結果を得ることができる。また、開業医のオフィス、またはヘルスケア施設にあるその他任意の看護場所に、たった1度訪問するという文脈において、患者に対して診断情報を与えることができる。

【0041】

本発明の好適な実施形態によれば、極めて高感度なガス分析器を有するプレス検査分析装置が提供される。このプレス検査分析装置は、同じ元素の異なる同位体質量を有する元素を用いて、ガスを構成する少なくとも1つの元素を置換した、化学的には同一の2つのガスの比を測定することができる。患者の息に含まれ

る測定すべき同位体ラベルガスは、極めて少量しか含まれていないので、一般には、非同位体ラベルガスの赤外線吸収スペクトルに極めて接近した吸収スペクトルを有する。したがって、ガス分析器は、ホストガス (host gas) の百万分の数部のオーダーで検出し、測定するためには、極めて高い選択性および感度を有するものでなければならない。

【0042】

ブレス検査分析装置は、消化器医などの開業医のオフィスに容易に設置されるほど十分に小さく、その値段は、経済的に採算が合う程度に安価でなければならない。

【0043】

このブレス検査装置による各検査の多様な動作形態が数多くある。通常のデノメータ (denometer) によれば、連続的に分析するために患者は継続して息を吹きかけている間、リアルタイムで分析が実施される。最も一般的な動作形態において、ブレス検査分析装置は、患者が同位体元素により識別される物質 (同位体ラベル物質) を服用する前に吐出した息を検出して、同じ化合物に関して全体の吐出されたガスに対する同位体ラベルガスの割合を求めるように分析して基準ラインの値を決定し、患者が同位体ラベル物質を服用した後に少なくとも1度同様の分析を行い、1回目に吐出息を検出してから2回目に吐出息を検出するまでの時間よりも短い時間が、2回目に吐出息を検出してから経過するまでに、臨床状態に関する示唆を与える。従来のブレス分析装置においては、サンプルを抽出した場所から分析装置のある場所までは遠く離れているのが通常であったので、このような時間で臨床状態に関する示唆を与えることはできなかった。

【0044】

別の動作形態においては、同位体ラベル物質を服用してから同位体ラベル物質からなる副生物の形成が完了するまで、何度も連続して分析が実施される。そしてこの分析装置は、同じ化合物に関して、吐出された全体のガスに含まれる同位体ラベルガスの割合の変化をサンプル同士で比較することにより、同位体ラベル物質からなる副生物の形成が完了するまでに、検出されたガス化合物の変化から臨床状態を示唆することができる。

【0045】

ブレスサンプルを分析する2つの形態がある。分析装置は、各々の吐出息に対して分析を行うか、上述のように、患者から継続的に収集された息の複数サンプルに対して分析を行うことができる。患者の息の複数のサンプルを収集して、継続的に分析する方法は、ここに一体のものとして統合されるイスラエル国特許出願第121793号に開示されている。本出願は、患者の息を収集するために、本出願ではブレス収集チャンバと称する貯蔵部に吐出され、多様な方法の1つを用いて、ここからサンプル測定チャンバに搬送される分析装置を開示している。ここに開示した方法の1つの利点は、各々の息そのものではなく、測定する息の平均化されたサンプルに対して分析がなされるので、精度が向上される点である。別の利点は、適当なバルブ手段を用いることにより、分析される複数の息の安定部分だけを用いることができる点である。

【0046】

本発明のブレス検査分析装置の好適な実施形態によれば、患者が同位体ラベル物質を服用した後に患者の体内で形成される同位体ラベル生成物に関連して、患者の第1の吐出息に対する第1の分析と患者の第2の吐出息に対する第2の分析とを実施することにより、第1吐出息と第2吐出息とを分析し、少なくとも第2吐出息は、患者が同位体ラベルを服用した後に吐出されたもので、第1吐出息を吐出してから第2吐出息を吐出するまでの時間よりも短い時間が、第2吐出息を吐出してから経過するまでに、臨床状態に関する示唆を与える。

【0047】

さらに、本発明のブレス検査分析装置の別の好適な実施形態によれば、上述のブレス検査分析装置は、ブレス分析チャンバと、患者からブレス収集チャンバまで吐出ガスを搬送するブレス導入管と、患者の第1の息から吐出された第1の分析と患者の第2の息から吐出された第2の分析とを実施してブレス分析チャンバ内のガスを分析するガス分析部と、を備え、少なくとも第2吐出息は、患者が同位体ラベルを服用した後に吐出されたものである。

【0048】

さらに好適な実施形態において、ブレス検査分析装置は、各々の息そのもので

はなくて、患者の吐出息から収集されたサンプルを分析し、つまり、別のチャンバであるか、プレス導入管の一部としてもよいプレス収集チャンバを同様に有していると理解される。後者の場合、サンプルガスの分析は、プレス収集チャンバ内で実施される。

【0049】

本発明の別の好適な実施形態によれば、上述のプレス検査分析装置において、患者の第1の息は患者が同位体ラベル物質を服用する前に吐出され、患者の第2の息は患者が同位体ラベル物質を服用した後に吐出される。

【0050】

本発明のさらに別の好適な実施形態によれば、上述のプレス検査分析装置において、患者の第1および第2の息はともに患者が同位体ラベル物質を服用した後に吐出される。

【0051】

本発明のさらに別の好適な実施形態によれば、患者が同位体ラベル物質を服用した後に患者の体内で形成される同位体ラベル生成物に関連して、患者の息を分析するプレス検査分析装置において、患者の息の少なくとも2つの連続するサンプルを分析することにより、患者の体内の臨床状態に関する示唆を与え、患者の息の少なくとも2つの連続するサンプルは、少なくとも1つの先行サンプルが分析された後に、吐出された少なくとも1つの後行サンプルを含む。

【0052】

本発明のさらに別の好適な実施形態によれば、上述のプレス検査分析装置において、プレス分析チャンバと、患者からプレス分析チャンバまで吐出ガスを搬送するプレス導入管と、患者の息の少なくとも2つの連続するサンプルを分析して、プレス分析チャンバ内のガスを分析するガス分析部と、を備え、患者の息の少なくとも2つの連続するサンプルは、少なくとも1つの先行サンプルが分析された後に、吐出された少なくとも1つの後行サンプルを含む。

【0053】

本発明のさらに別の好適な実施形態によれば、患者が服用した同位体ラベル物質からなる生成物が患者の息の中から検出される前後で、患者の第1の吐出息に

対する第1の分析と患者の第2の吐出息に対する第2の分析とを実施することにより、患者の吐出息を分析する上述のブレス検査分析装置において、第1吐出息を吐出してから第2吐出息を吐出するまでの時間よりも短い時間が、第2吐出息を吐出してから経過するまでに、臨床状態に関する示唆を与える。

【0054】

本発明のさらに他の好適な実施形態によるブレス検査分析装置は、患者が服用した同位体ラベル物質からなる生成物に関連して、患者が分析装置に接続されている間に患者の第1の吐出息と第2の吐出息を分析し、あるいは患者が分析装置に接続されている間か息を吹きかけている間に上述の吐出息を分析して、臨床状態に関する示唆を与える。このとき分析する息を提供する患者は、第1吐出息を分析してから第2吐出息を分析するまで継続してこの分析装置に接続される。

【0055】

本発明のさらに別の好適な実施形態による上述のブレス検査分析装置は、ブレス分析チャンバと、患者からブレス分析チャンバまで吐出ガスを搬送するブレス導入管と、患者がこの分析装置に接続されている間、ブレス分析チャンバ内のガスを分析するガス分析部と、を備える。

【0056】

本発明のさらに別の好適な実施形態による上述のブレス検査分析装置は、ブレス分析チャンバと、患者からブレス分析チャンバまで吐出ガスを搬送するブレス導入管と、患者がこの分析装置に接続されている間に、ブレス分析チャンバ内のガスを分析し、臨床状態に関する示唆を与えるガス分析部と、を備える。

【0057】

本発明のさらに別の好適な実施形態による上述のブレス検査分析装置は、ブレス分析チャンバと、患者からブレス分析チャンバまで吐出ガスを搬送するブレス導入管と、患者がこの分析装置に息を吹きかけている間に、ブレス分析チャンバ内のガスを分析し、臨床状態に関する示唆を与えるガス分析部と、を備える。

【0058】

本発明のさらに別の好適な実施形態によるブレス検査分析装置において、患者は、処分可能な入力機器に接続される。

【0059】

本発明のさらに別の好適な実施形態によれば、ブレス検査分析装置は、患者から抽出したサンプルを分析し、サンプルの分析結果に基づいて決定された時点で自動的に患者からのサンプル分析を終了する。

【0060】

本発明のさらに別の好適な実施形態によれば、ブレス検査分析装置は、患者が同位体ラベル物質を服用した後に患者の体内で形成される同位体ラベル生成物に関連して、患者の息のサンプルを分析し、サンプルの分析結果に基づいて決定された時点で自動的に患者からのサンプル分析を終了する。

【0061】

本発明のさらに別の好適な実施形態によれば、患者から抽出されたサンプルを分析する医療サンプル分析装置において、患者から採取されたサンプルを受容するためのサンプル入力ポートと、サンプルを分析するための分析部と、を備え、サンプルの分析結果に基づいて決定された時点で自動的にサンプル分析を終了する。

【0062】

本発明のさらに別の好適な実施形態によれば、ブレス検査分析装置は、ブレス収集チャンバと、ブレス分析チャンバと、患者からブレス収集チャンバまで吐出ガスを搬送するブレス導入管と、ブレス収集チャンバからブレス分析チャンバまでサンプルガスを搬送するガス導管と、ブレス分析チャンバ内のサンプルガスを分析するガス分析部と、を備え、サンプルの分析結果に基づいて決定された時点で自動的に患者からのサンプル分析を終了する。

【0063】

本発明のさらに別の好適な実施形態によれば、上述のブレス検査分析装置において、ガス分析部がガス放電管を含むガス分析器からなる。

【0064】

本発明のさらに別の好適な実施形態によれば、上述のブレス検査分析装置は、連続的なサンプルに対する分析結果を曲線に適合させ、曲線からの逸脱度を調べることにより、患者の臨床状態を決定する。

【0065】

本発明のさらに別の好適な実施形態によれば、患者が同位体ラベル物質を服用した後に患者の体内で形成される同位体ラベル生成物に関連して、患者の第1の吐出息と第2の吐出息を分析するプレス検査分析方法において、患者の第1吐出息に対する第1の分析を実施するステップと、その後、患者が上記物質を服用した後に吐出した少なくとも第2の吐出息に対する第2の分析を実施するステップと、第1吐出息を吐出してから第2吐出息を吐出するまでの時間よりも短い時間が、第2吐出息を吐出してから経過するまでに、臨床状態に関する示唆を与えるステップと、を有する。

【0066】

本発明のさらに別の好適な実施形態によれば、患者が服用した同位体ラベル物質からなる生成物に関連して、患者の吐出息を分析するプレス検査分析方法において、患者の吐出息の中に生成物が検出される前に吐出された息に対する第1の分析を実施するステップと、患者の吐出息の中に生成物が検出された後に吐出された息に対する第2の分析を実施するステップと、第1サンプルを収集してから第2サンプルを収集するまでの時間よりも短い時間が、第2サンプルを収集してから経過するまでの間に、臨床状態に関する示唆を与えるステップと、を有する。

【0067】

上述のすべての好適の実施形態において、プレス検査分析装置は、患者の第1の吐出息と第2の吐出息を分析するものとして説明したが、これらの実施形態は、患者の少なくとも第1の吐出息から収集された第1のサンプルと患者の少なくとも第2の吐出息から収集された第2のサンプルを分析するプレス検査分析装置に対しても、等しく有効であると理解されよう。

【0068】

(好適な実施形態の詳細説明)

ここで図1を参照すると、本発明の好適な実施形態に基づき動作可能に構成されたプレス分析装置の概略図が示されている。分析すべき息（プレス）のサンプルに含まれる同位体元素により識別できる（以下、「同位体ラベル」という。）

CO₂と自然界にあるCO₂を識別できる高感度な非分散型の赤外線分光測光器により、息が分析される。

【0069】

患者は、鼻腔カニューラやプレスチューブであってもよい吸入導管10を介してプレス分析装置に接続される。カニューラは、通常、2つのプロングを含むプラスチック製のチューブ部分を有する。各プロングは鼻孔に挿入され、カニューラは測定装置に接続される。患者の鼻から息を吐き出すと、吐出された空気のサンプルがカニューラを介して分析装置に流れ込む。好適なタイプのプレスチューブは、患者の口にあてがわれる中空チューブで構成されており、これを介して患者は何度も息を吹きかける。そのチューブの中央部には開口部を配置した微細チューブが設けてある。メインチューブを介して流れる息を、その微細チューブからサンプル抽出する。そしてサンプル抽出された息は、プラスチック製の微細な可撓性導入チューブを介して、プレス分析装置に搬送することができる。

【0070】

患者の息は、プレス導入管11に入力され、プレス導入管は、多くの息を貯めるためのプレス収集チャンバを有していてもよい。息サンプルは、プレス導入管から非分散型の赤外線分光測光器のプレス分析チャンバ14、15に搬送される。プレス分析チャンバは、プレス収集チャンバの一部であってもよく、その場合はプレス収集チャンバ内でプレス分析がなされる。分光測光器は、イスラエル国エルサレムにあるスペガス・インダストリーズ (Spegas Industries) から供給されるようなガス放電ランプ光源12、13を用いることが好ましい。このようなランプ12、13には、濃縮され、ほとんどまじりけのない¹²C O₂または¹³C O₂が各々充填されている。RF領域で励起することにより、ガス放電が生じて、ランプ内に充填されたCO₂による光が発せられる。これらのランプの輝線の平均的幅は、たったの0.006 cm⁻¹しかなく、交差感度 (cross-sensitivity) はほとんどない。同位体ガス濃度の変化を百万分の2、3部のオーダーで検出することが可能となる。

【0071】

プレスサンプルの¹²C O₂/¹³C O₂の比を得るために、光源である¹²C O₂ラ

ンプおよび $^{13}\text{CO}_2$ ランプを用いて吸収度を測定する。このようなランプは、米国特許第5,063,275号で開示された分光測光器で用いられてきた。この米国特許はここに一体のものとして統合される。これらの出力信号は、赤外線検出部16で測定される。これらの検出部からの信号は、分析装置の電気回路ユニット17により電氣的に処理され、得られた上記比に関する出力信号は、測定プログラム条件に沿って、システムソフトウェアを用いて分析できるようにPC18に通信される。

【0072】

図2Aは、本発明の好適な実施形態に基づいて動作可能に構成されたプレス検査分析装置21と、鼻腔カニューラ22を介して接続された患者20の概略図である。分析装置を制御するために、ラップトップ型PC23が用いられている。分析装置21と、この上に置かれたラップトップ型PC23の大きさを比較すれば、分析装置21の大きさが小さいことが明白である。図2Bは、サンプルプレスが必要なときに患者の口にあてがう吐出導管24を介して分析装置21と接続したこと以外、図2Aと同様の図である。

【0073】

図3Aないし3Dは、一連のプレス検査サイクルのさまざまなステップを示す概略図である。検査サイクルは、息のサンプルを抽出するためには鼻腔カニューラ30を用いるが、マウスチューブを介してサンプル収集することにより、同じ処理を行うことができる。最も一般的な動作形態では、プレス検査分析装置は、患者が同位体ラベル物質（同位体により識別可能な物質：isotopically labeled substance）を服用する前に患者の息を検知し、その化合物に関して吐出ガス全体に対する同位体ラベルガスの割合を求めて基準ラインを得るために患者の息を分析し、同位体ラベル物質を服用した後少なくとも1回同様の分析を行い、最後に検知した後に最初に検知してからの時間よりも短い時間が経過する前に、同位体ラベル副生物特性が増加したことに対する臨床状態の示唆を与える。患者の吐出する息を直接に分析してもよいし、プレス収集チャンバで収集された吐出された息のサンプルを分析してもよい。

【0074】

図3Aは、時刻 t_0 において、患者31が実施すべき特定の検査に適した同位体ラベル物質を服用する前に、基準となる息を提供しているところを示している。この基準となる息により、同位体ラベル物質を服用しないときの患者の息中に含まれる同位体ラベルガスの割合に関する基準ラインを決定することができる。

【0075】

図3Bは、時刻 t_1 において、患者が一杯のコップに入った同位体ラベル物質を飲むところを示している。

【0076】

図3Cは、時刻 t_2 において、患者が鼻腔カニューラまたはプレスチューブを介して分析装置に息のサンプルを連続的に提供しているところを示す。分析装置は、同位体ラベルガスのサンプルのレベルを一定の時間間隔で測定し、PCを用いて制御しながら、自然界にあるガスのレベルと各息サンプルにおける同位体ラベルガスのレベルの比を計算して、基準となる息のレベルからこの比を差し引く。この検査結果から算出される比は、デルタ・オーバ・基準ライン (delta-over-baseline) 値として知られるが、時間の関数として1つの曲線上に適合する。各測定は相当な時間をかけて行われるので、吐出された息がある程度連続したペースで効果的に分析される。この点が、本発明に基づいて動作可能に構成されたプレス分析装置を用いて行う方法と、すべての公知技術の方法と異なる主要な特徴である。

【0077】

測定機器を用いて制御しながら複数回分析または測定する、ここで提案される技術は、医療機器の広範な分野で応用できる。この技術を用いた分析装置または測定機器は、実施される検査処理の終了時点を実タイムの分析結果または検査結果に応じて、終了時点を実動的に決定することができる。検査処理の終了時点とは、患者からのサンプル抽出を終了することだけでなく、患者から抽出されたサンプルを、初期の段階で分析することを終了することも意味する。

【0078】

本発明の好適な実施形態のプレス分析装置において、実質的に連続するすべての息、あるいは収集された息の多くのサンプルに対して複数回分析することより

、分析装置は、リアルタイムで得られる測定結果に応じて検査処理の終了時点を決定することができる。この最も一般的な動作形態において、この測定システムは、息のサンプルの各々に対して、分析すべきガスの自然界にあるレベルと、その同位体ラベルガスのレベルの比を求める。この比は、時刻 t_0 で得られた基準ラインの比と比較して、陽性の結果が得られたかどうかを判定する。結果が陽性であるかどうかを判定するために、特定の検査内容と装置の感度に依存して、デルタ・オーバ・基準ラインが選択される。デジタル式の標準的な曲線適合手法の1つを用いて、新しい測定ポイント毎に曲線からの逸脱量を決定し、測定結果を曲線に適合させることにより、ある息サンプルの測定結果を前回のものと比較することができる。

【0079】

図3Dは、時刻 t_3 において、同位体ラベルガスの割合が所望の増加レベルにまで達したか、定義的なデルタ・オーバ・基準ラインに達することなく制限時間が経過したために、検査を完了し、分析を終了したところを示している。プリントアウトする前に、PC33のディスプレイ画面に分析結果が表示されている。検査が完了したので、患者31は、サンプル抽出用の器具を取り外し、患者の主治医32は、通常、患者に対してすぐに診断を与えるか、少なくとも検査結果を与えることができる。

【0080】

図4Aないし4Cは、本発明の別の好適な実施形態に基づく一連のプレス検査サイクルのさまざまな段階を示す。このとき、基準ラインを測定する必要はなく、同位体ラベル物質を服用した後、サンプル分析が数回実施される。この動作形態は、本発明がオンライン状態で測定できるからこそ、可能となるのである。同様に、新しい測定ポイント毎に曲線からの逸脱量を決定し、デジタル式の標準的な曲線適合手法の1つを用いて測定結果を曲線に適合させることにより、ある息サンプルの測定結果を前回のものと比較することができる。

【0081】

図4Aは、時刻 t_0 において、患者41が同位体ラベルを服用しているところを示す。

【0082】

図4Bは、時刻 t_1 において、患者が鼻腔カニューラまたはプレスチューブを介して分析装置に息のサンプルを連続的に提供しているところを示す。分析装置は、同位体ラベルガスのサンプルのレベルを一定の時間間隔で測定し、PCを用いて制御しながら、同位体ラベルガスのレベルの比を継続的に計算し前回の比と比較して、プレス検査を行っている間に同位体ラベルガスの割合の変化を示す比較値を求めることができる。本発明の好適な実施形態において、上述のように検査の進捗状況をモニタするために、この分析装置のプログラムはデジタル式曲線適合分析を行う。

【0083】

図4Cは、時刻 t_2 において、同位体ラベルガスの割合が所望の増加レベルにまで達したか、定義的なデルタ・オーバ・基準ラインに達することなく制限時間が経過したために、検査を完了し、分析を終了した状態を示している。プリントアウトする前に、PC43のディスプレイ画面に分析結果が表示されている。検査が完了したので、患者は、サンプル抽出用の器具を取り外す。上述したように、患者の主治医44は、患者に対してすぐに検査結果を知らせることができる。

【0084】

患者が同位体ラベル物質を服用する前に、基準ライン測定する場合に関して、上述のプレス分析の動作形態と終了方法を、図5のフローチャートで示している。基準ライン測定が実施されない場合、このフローチャートの最初のステージ1が省略され、ステージ4の代わりに、連続する測定値の間の差を取るなど、別の計算を行う必要がある。

【0085】

図6は、このプレス検査が多くの別の患者に対して実施されたときの、時間の関数である同位体ラベルガスの比の増加量を示すグラフである。この実際の測定結果は、本発明の好適な実施形態に基づき動作可能に構成されたプレス分析装置を用いて得られたものであり、この分析装置を用いて、上流胃腸器系にヘリコバクタピロリ菌の存在を検出するために、 ^{13}C で同位体置換された尿素を服用した後に患者の息中に含まれる $^{13}\text{C}\text{O}_2$ を検出する。グラフで図示するように、5の

値が陽性結果を定義するデルタ・オーバ・基準ラインとして選択される。患者番号1は、陰性結果を示す。患者番号2および3は、よく似た測定曲線を示し、約2、3分後に両者とも陽性結果を示している。患者番号4は、同位体ラベル物質の服用に対して強烈な反応を示しており、この患者の健康状態にあるとき1分以内で、逸脱法を用いればもっと短い時間で陽性結果を示している。

【0086】

本発明で提案されるプレス分析装置は、多様な数多くの検査形態において、各々のソフトウェアパッケージを用いて動作させることができる。そして、このプレス分析装置は、患者が同位体ラベル物質を服用して、この物質が同位体ラベル副生物を形成し、この副生物が患者の息の中から検出されるようにした任意のプレス検査を行う。このような数多くのプレス検査の具体例が、発明の背景の箇所で上述した。

【0087】

上述の好適な動作形態すべてにおいて、本発明は、従来利用可能であったプレス分析装置を用いた測定方法に比べて、数多くの意義のある利点を備えている。第1に、被験者が吐出した息をリアルタイムで検査することができるので、同位体ラベル物質による胃腸器系の特定の反応が起こった後、このような現象が測定されるまで、さほど多くの時間はかからない。第2に、吐出された息のサンプルをすぐに抽出することができ、実質的に測定精度を高めるような手法で、速やかに分析される。第3に、多数のサンプルを抽出するので、検査精度が向上する。第4に、陽性判定されるまでに数多くのサンプルが収集されるので、統計的誤差がより少なくなる。第5に、所定の精度レベルに達するまで、好適にもサンプルが抽出されるので、曖昧な測定結果を実質的に排除することができ、ひいては検査を反復して行う必要がなくなる。第6に、臨床状態を明確に示唆するために十分なサンプルが分析された時点を、分析装置自身が決定することができるので、多様なプレス検査に対する異なる人々の反応における生理的差異を補償することができる。

【0088】

本発明で開示されたプレス分析装置を用いたとき、さらなる意義ある利点は、

患者にとって、予防薬検査方法と同じ程度にこのブレス分析方法を受け入れやすくしたということである。さらに、これらの検査は極めて安価に実施できるので、通常の胃腸器系疾患の多くに関する大規模スクリーニングプログラムを、健康医療機関で実施することができるので、よりいっそう普及させることができる。

【0089】

当業者ならば理解されるところであるが、本発明は、ここで特に示し、開示したものに限定されるものではない。むしろ、本発明の範囲は、当業者が公知技術文献に記載されていない上述の明細書を読むことにより実施され得る変形および変更と同様、上述の多様な特徴の組み合わせを含む。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、本発明に従って動作可能に構成されたブレス分析装置の好適な実施形態の概略図であって、ブレス吸入導管とブレス分析チャンバを含む主要部品を示す。

【図2】 図2Aは、鼻腔カニューラを介してブレス検査分析装置に接続する患者と、この分析装置を制御するための付属のラップトップPCを示す概略図であって、図2Bは、サンプルブレスが必要なときに患者の口にあてがう吐出導管を介して分析装置と接続したこと以外、図2Aと同様の図である。

【図3】 図3Aないし3Dは、一連のブレス検査サイクルのさまざまなステップを示す概略図である。検査サイクルは、息をサンプル抽出するために鼻腔カニューラを用いて実施するように図示されているが、マウスチューブを用いてサンプルを収集することにより、同様に処理することができる。図3Aは、時刻 t_0 において、患者31が実施すべき特定の検査に適した同位体ラベル物質を服用する前に、基準となる息を提供しているところを示している。図3Bは、時刻 t_1 において、患者が一杯のコップに入った同位体ラベル物質を飲むところを示している。図3Cは、時刻 t_2 において、患者が鼻腔カニューラまたはブレスチューブを介して分析装置に息のサンプルを連続的に提供しているところを示す。分析装置は、同位体ラベルガスのサンプルのレベルを一定の時間間隔で測定し、PCに制御されながら、自然界にあるガスのレベルと各息サンプルにおける同位体ラベルガスのレベルの比を計算して、基準となる息のレベルからこの比を差し

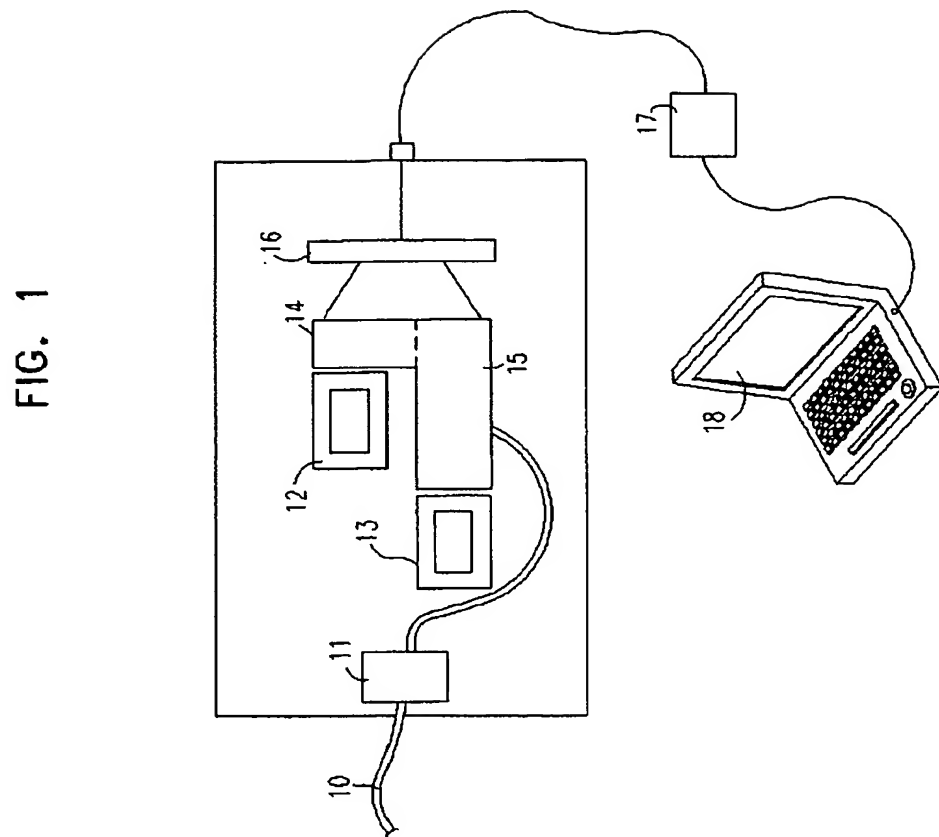
引く。この検査結果から算出される比は、デルタ・オーバ・基準ライン (delta-over-baseline) 値として知られるが、時間の関数として1つの曲線上に適合する。図3Dは、時刻 t_3 において、同位体ラベルガスの割合が所望の増加レベルにまで達したか、定義的なデルタ・オーバ・基準ラインに達することなく制限時間が経過したために、検査を完了し、分析を終了したところを示している。プリントアウトする前に、PC33のディスプレイ画面に分析結果が表示されている。検査が完了したので、患者31は、サンプル抽出用の器具を取り外している。

【図4】 図4Aないし4Cは、本発明の別の好適な実施形態に基づく一連のプレス検査サイクルのさまざまな段階を示す。このとき、基準ラインを測定する必要はなく、同位体ラベル物質を服用した後、サンプル分析が数回実施される。図4Aは、時刻 t_0 において、患者41が同位体ラベルを服用しているところを示す。図4Bは、時刻 t_1 において、患者が鼻腔カニューラまたはプレスチューブを介して分析装置に息のサンプルを連続的に提供しているところを示す。分析装置は、同位体ラベルガスのサンプルのレベルを一定の時間間隔で測定し、PCに制御されながら、同位体ラベルガスのレベルの比を継続的に計算し前回の比と比較して、プレス検査を行っている間に同位体ラベルガスの割合の変化を示す比較値を求めることができる。図4Cは、時刻 t_2 において、同位体ラベルガスの割合が所望の増加レベルにまで達したか、定義的なデルタ・オーバ・基準ラインに達することなく制限時間が経過したために、検査を完了し、分析を終了した状態を示している。プリントアウトする前に、PC43のディスプレイ画面に分析結果が表示されている。検査が完了したので、患者は、サンプル抽出用の器具を取り外す。

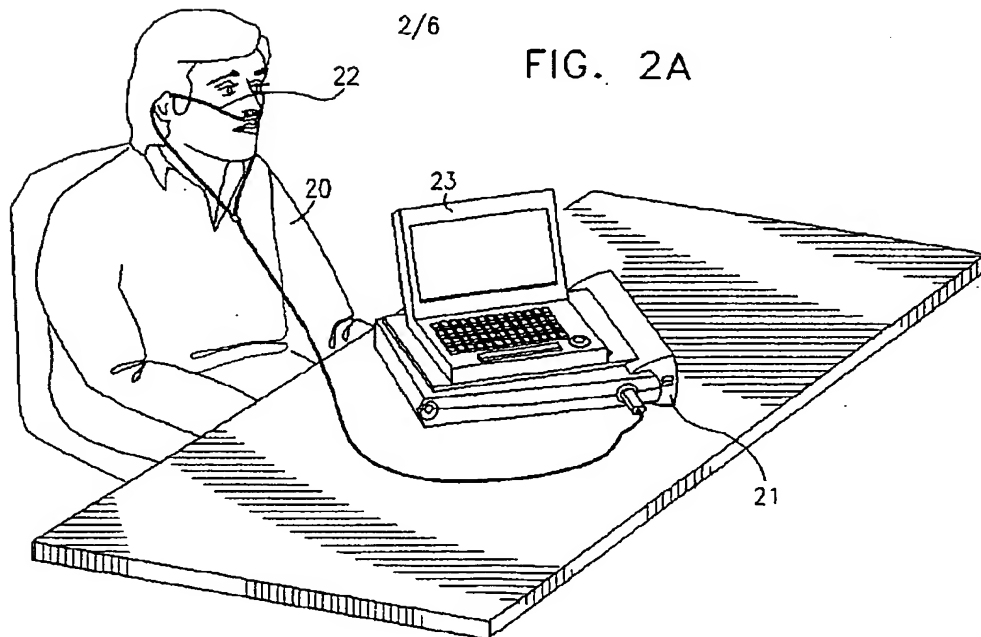
【図5】 図5は、図3Aないし3D、および図4Aないし4Cで示した検査方法の概略のフローチャートである。

【図6】 図6は、このプレス検査が多くの別の患者に対して実施されたときの、時間の関数である同位体ラベルガスの比の増加量を示すグラフである。

【図 1】



【図 2 A】



【図2B】

FIG. 2B

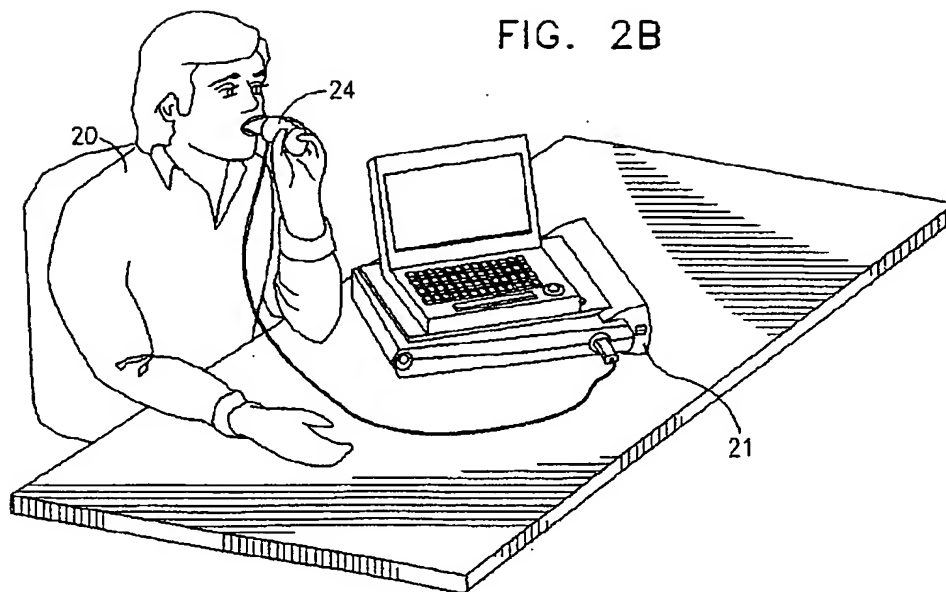
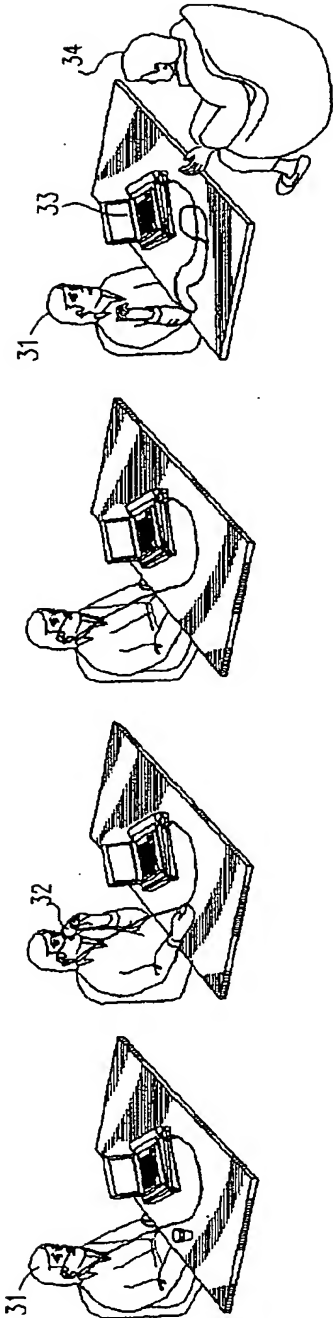


FIG. 3A

FIG. 3B

FIG. 3C

FIG. 3D



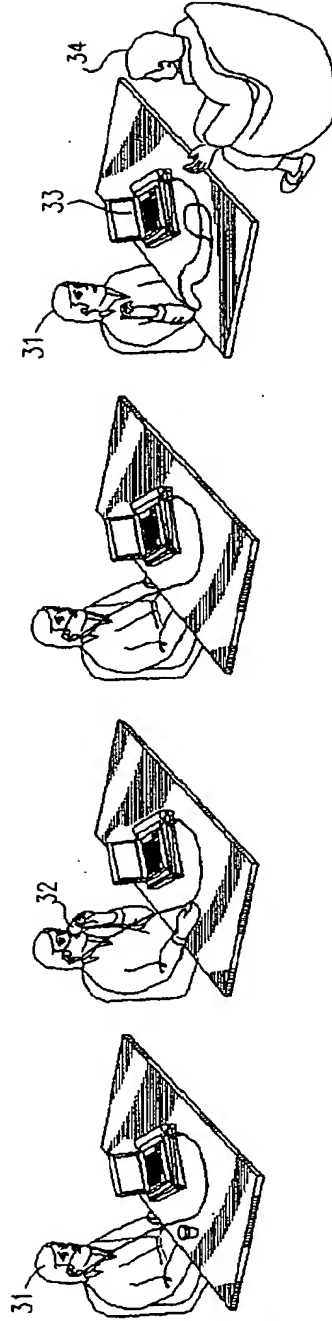
$T=t_0$	$T=t_1$	$T=t_2$	$T=t_3$
---------	---------	---------	---------

FIG. 3A

FIG. 3B

FIG. 3C

FIG. 3D



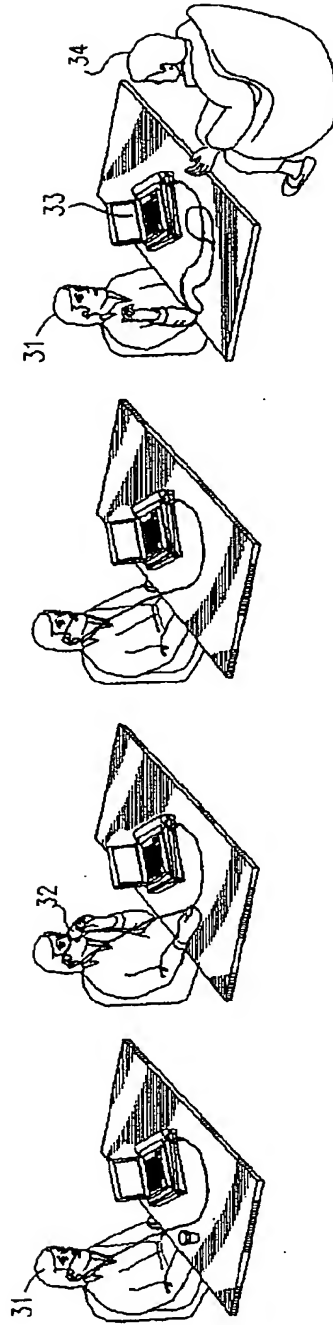
$T=t_0$	$T=t_1$	$T=t_2$	$T=t_3$
---------	---------	---------	---------

FIG. 3A

FIG. 3B

FIG. 3C

FIG. 3D



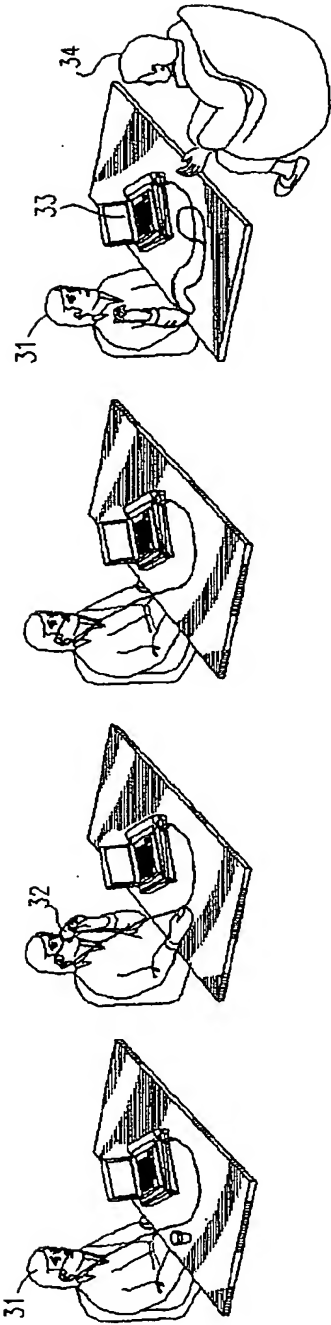
$T=t_0$	$T=t_1$	$T=t_2$	$T=t_3$
---------	---------	---------	---------

FIG. 3A

FIG. 3B

FIG. 3C

FIG. 3D



$T=t_0$ $T=t_1$ $T=t_2$ $T=t_3$

【図 4 A】

(43)

特表2001-515745

FIG. 4C

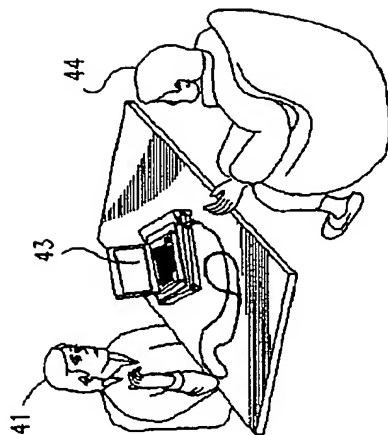


FIG. 4B

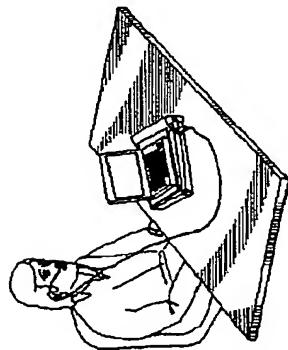
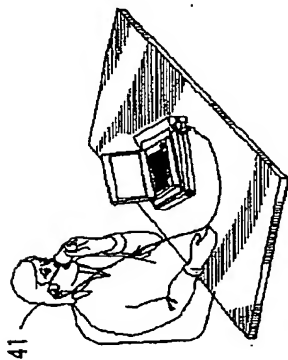


FIG. 4A



$T=t_0$ $T=t_1$ $T=t_2$

【図4B】

FIG. 4C

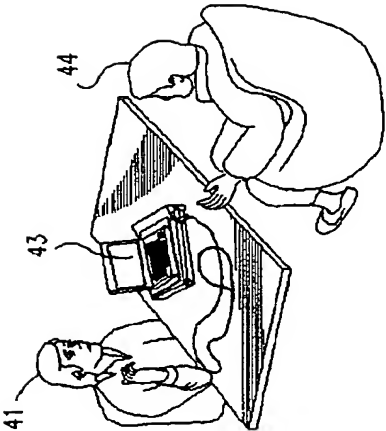


FIG. 4B

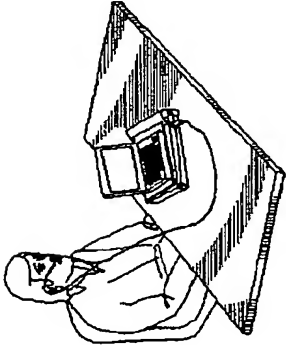
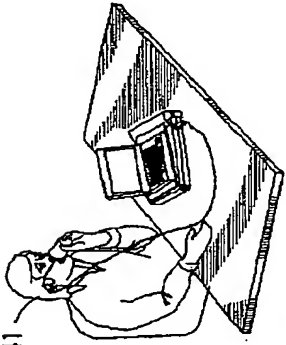


FIG. 4A



【図4C】

FIG. 4C

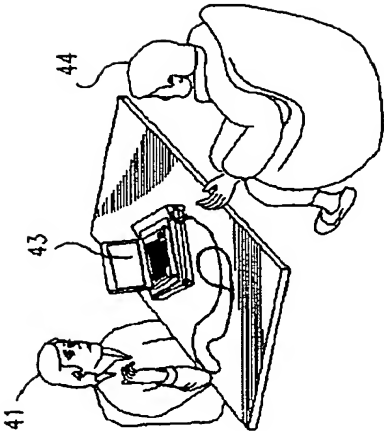


FIG. 4B

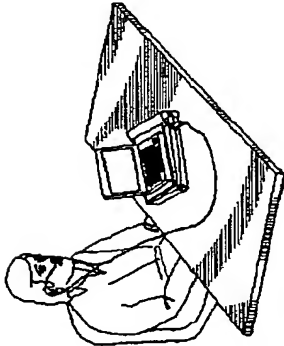
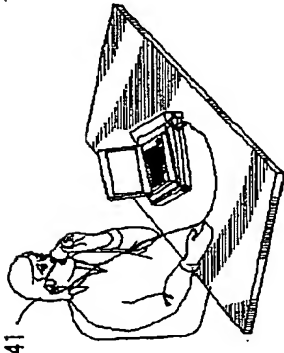
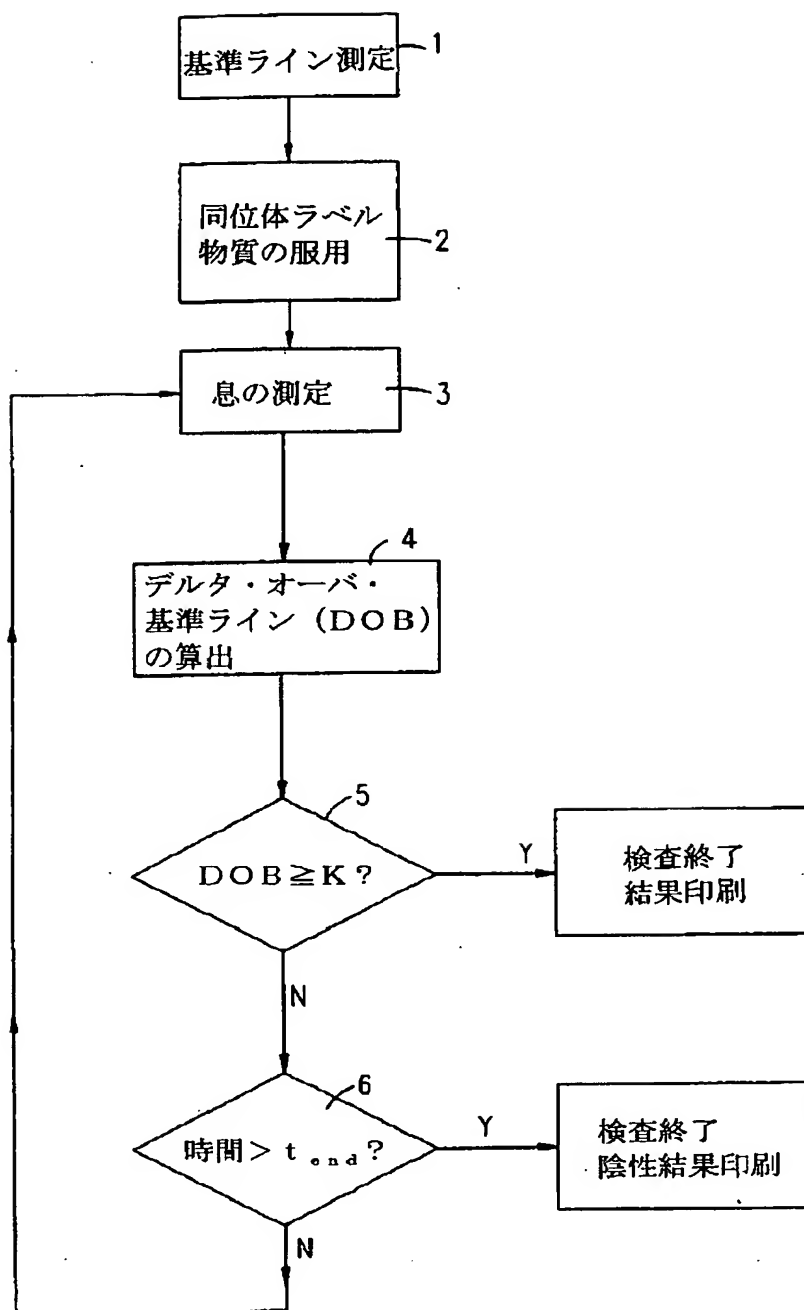


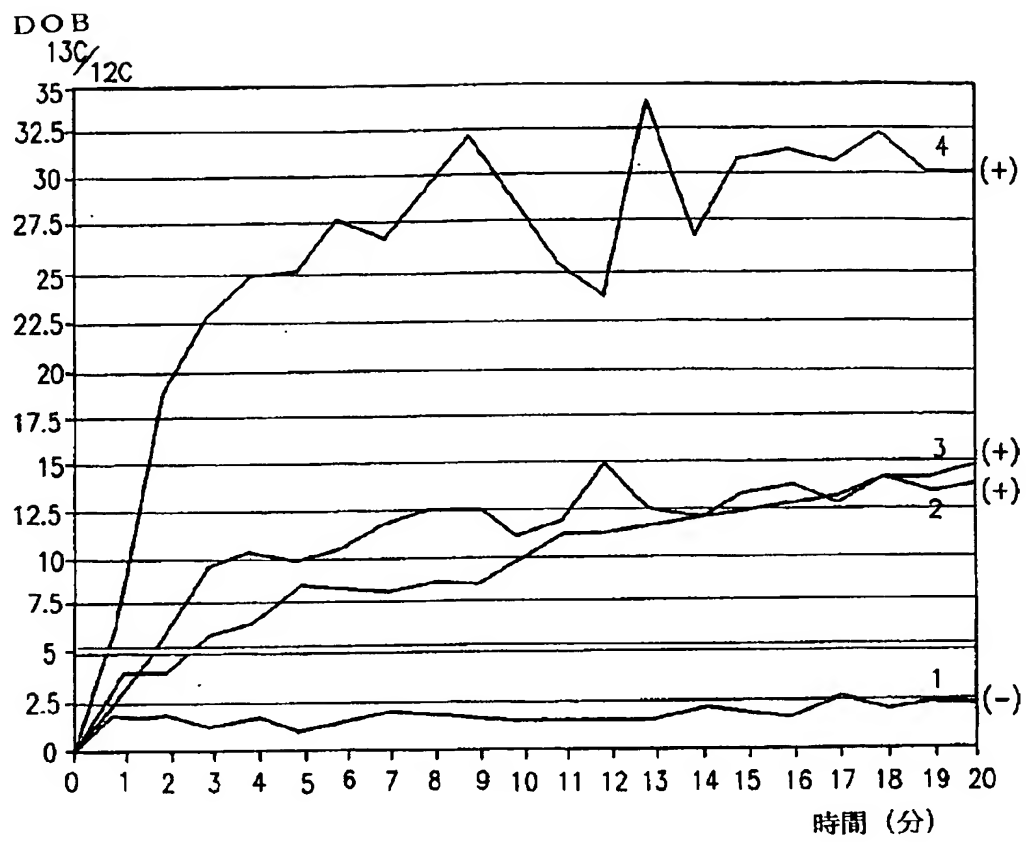
FIG. 4A



【図5】



【図6】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IL 98/08445

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61B5/083

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61B G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 14029 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 17 April 1997 cited in the application see abstract see page 32, line 18 - page 35, line 22 see page 51, line 5 - page 56, line 22 see figure 5	6
Y		10, 11, 15, 33, 34 1-4, 7-9, 12-14, 16, 28, 29, 32, 37-43, 45, 46
A		
	---	-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 January 1999

Date of mailing of the international search report

01.04.99

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2060, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

CHEN, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IL 98/00445

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 672 383 A (ALBION INSTRUMENTS, INC.) 20 September 1995 see page 3, line 24 - page 4, line 8 see page 5, line 44 - page 8, line 57 see figures ---	10,11, 15,33,34
A	EP 0 584 897 A (MANNESMANN AKTIENGESELLSCHAFT) 2 March 1994 cited in the application see page 4, line 21 - line 53 see figure 3 ---	2,3,7,9, 13,14, 16,32, 37-40
A	US 5 063 275 A (ROSENFELD ET AL.) 5 November 1991 cited in the application see column 6, line 1 - line 7 -----	44,45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In international application No.
PCT/IL 98/00445**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-17 and 25-46

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

1. Claims: 1-17 and 25-46

Breath test analyser for determining a medical condition from the analysis of two breath samples by measuring an exhaled isotope labelled product.

2. Claims: 18-24

Medical sample analyser with automatic termination of sample taking or sample analysis.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter: national Application No

PCT/IL 98/00445

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9714029	A	17-04-1997	JP 9105714 A	22-04-1997
			JP 9105715 A	22-04-1997
			JP 9105721 A	22-04-1997
			JP 9105719 A	22-04-1997
			JP 9152401 A	10-06-1997
			JP 9196915 A	31-07-1997
			JP 9166546 A	24-06-1997
			AU 7145196 A	30-04-1997
			CA 2206788 A	17-04-1997
			CN 1177399 A	25-03-1998
			EP 0797765 A	01-10-1997
EP 672383	A	20-09-1995	US 5533512 A	09-07-1996
			CA 2142076 A	19-09-1995
			JP 8024241 A	30-01-1996
EP 584897	A	02-03-1994	DE 59304180 D	21-11-1996
			US 5486699 A	23-01-1996
US 5063275	A	05-11-1991	CA 2019571 A,C	25-12-1990
			EP 0405841 A	02-01-1991
			JP 3115955 A	16-05-1991

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

Fターム(参考) 2G045 AA25 CB22 DB01 FA25 FB07

JA01 JA07

2G057 AB02 AC03

2G059 AA06 BB01 BB12 CC04 HH01